

の発現を減弱させ、リンパ節転移を抑制した。以上より、口腔扁平上皮癌における CXCR4 を標的としたリンパ節転移抑制療法の可能性が示唆された。

## 線維芽細胞増殖因子受容体の変異と骨系統疾患

○谷本 起穂

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
口腔顎顔面矯正学分野

Apert 症候群は、頭蓋冠縫合部早期癒合症および四肢の合指症を主症状とする常染色体優性遺伝の先天異常で、口腔内に著しい反対咬合や開咬が認められる。近年、FGFR2 遺伝子の点変異による 2 種類のアミノ酸置換 (S252W, P253R) が Apert 症候群の主要原因であると報告されている。そこで本研究では、Apert 症候群の病態成立機構についてさらに詳細に明らかにすることを目的に、FGFR2 におけるアミノ酸置換 (S252W) が骨芽細胞の分化および石灰化に及ぼす影響について検討を行った。

十分なインフォームドコンセントを得た上で、Apert 症候群患者と特定の症候群に属さない多指症患者それぞれ 2 名由来の骨組織より骨芽細胞様細胞 (以下各々を ApOB1, 2, HOB1, 2) の単離培養を行った。ApOB1, 2 は、HOB1, 2 と比較して有意に高い ALP 活性、osteopontin, osteocalcin 遺伝子の発現、著明な石灰化能の亢進を示した。ヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞 MG63 から遺伝子導入法を用いて樹立された FGFR2Ⅲc および FGFR2ⅢcS252W 安定発現細胞株 (MG63-Ⅲc, MG63-Ap) は、野生型 MG63 と比較して顕著な BrdU の取り込みの低下とアポトーシスの亢進を示した。MG63-Ap では osteopontin, osteocalcin, RUNX2 遺伝子の高発現とともに著明な石灰化能の亢進が観察された。FGFR2Ⅲc および FGFR2ⅢcS252W の細胞内領域を欠失した可溶性受容体を COS-1 細胞に過剰発現して得られた培養上清 (Ⅲc-CM, Ap-CM) は、FGF2 添加による MG63 の増殖促進効果を有意に抑制し、その効果はⅢc-CM より Ap-CM の方が有意に強かった。また Ap-CM は、マウス頭蓋冠器官培養系での FGF2 による骨芽細胞の増殖と新生骨の添加を抑制した。さらに Ap-CM は、MG63-Ap の著明な石灰化をほぼ完全に抑制した。以上の結果より、Apert 型変異 (S252W) を有する FGFR2Ⅲc は骨芽細胞の分化および石灰化を著明に亢進することが明らかとなり、この現象が Apert 症候群の病態に密接に関与している可能性が考えられた。また、Apert 型変異 (S252W) を有する可溶性 FGFR2Ⅲc は、Apert 症候群における骨芽細胞の分化異常を制御する上で有用である可能性が示唆された。

## ヒト口腔扁平上皮癌細胞における転写因子 NF-κB の抑制による放射線・抗癌剤感受性

○茂木 勝美

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
口腔腫瘍制御学分野

＜目的＞ヒト頭頸部癌細胞をはじめ種々の癌細胞においては、正常細胞と比較して転写因子 nuclear factor-κB (NF-κB) が高発現していることが明らかにされている。また、近年 NF-κB は細胞のアポトーシスを抑制する作用のあることが示されている。そこで本研究においては当教室において樹立したヒト口腔扁平上皮細胞株 (B88 細胞) を用いて、NF-κB 活性を抑制した際の腫瘍の増殖能ならびに放射線・抗癌剤に対する感受性の変化につき検索をおこなった。

＜結果＞NF-κB 活性を抑制した細胞株 (B88ml 細胞) におけるヌードマウス背部皮下での腫瘍形成能は、腫瘍内の血管密度の減少により有意に低下しており、これは B88ml 細胞からの血管新生因子 (IL-1α, IL-6, IL-8, VEGF) の産生低下に起因していることが明らかとなった。さらに、B88ml 細胞を放射線あるいは抗癌剤 (5FU) にて処理したところ、in vitro および in vivo におけるアポトーシス誘導は B88 細胞と比較して有意に増強されていた。

＜結論＞以上の検索結果より、NF-κB は口腔扁平上皮癌の治療における分子標的になりうる可能性が示唆された。

## ミネソタ生活一年間

○木戸 淳一

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
歯周歯内治療学分野

私は平成16年4月より1年間、客員助教授として米国ミネソタ大学で研究生活をおくる機会を得ました。お世話になった研究室は歯学部 Oral Sciences の Herzberg 教授の研究室です。Herzberg 先生とはほぼ同じ時期にカルプロテクチンという抗菌ペプチドの研究を始めたのが縁です。Herzberg 先生は J Dental Research の前 Editor で有名な先生ですが、非常に気さくで、仕事に対して情熱的な方です。Lab. は各国から集まった大学院生が多く、様々な言葉が行きかかっていました。ここでカルプロテクチンの転写調節に関する実験に取り組みましたが、生じた問題に対して他学部の専門家に気軽に意見を聞き、解決していく大学環境に感心しました。一方、生活は、単身でのアメリカ生活であるためいろいろなシステムがわからず Lab. の皆さんやミネアポリスの人たちに助けら

れました。ミネアポリスはアメリカ中部の地方都市で治安もよくすばらしい街ですが、寒さだけには閉口しました。最低気温が-28度の時は、顔と頭が痛く、車は壊れたかと思いました。この1年間、仕事に対する謙虚さ、文化・思想の違い、人の親切など様々な有意義な経験ができました。

## 自己免疫疾患における NF- $\kappa$ B を介した T 細胞活性化機構の解析

○石丸 直澄

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
口腔分子病態学分野

T 細胞の活性化におけるシグナル伝達分子の中で、NF- $\kappa$ B (Nuclear factor  $\kappa$ B) は T 細胞の生死に関わる遺伝子を制御する転写因子として知られているが、5つのサブセットの機能的な役割及び自己免疫との関わりは不明である。本研究では T 細胞における NF- $\kappa$ B の機能的役割を検討した。NF- $\kappa$ B1 KO, RelB KO, NIK (NF- $\kappa$ B inducing kinase) KO, aly/aly マウスを用い、末梢のナイーブ、メモリー CD4<sup>+</sup> T 細胞を分離し、NF- $\kappa$ B の動態を検討し、多角的な機能解析を行った。NF- $\kappa$ B2不全マウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞は、正常 B6マウスに比較してナイーブ型では NF- $\kappa$ B1 を介した反応性が増していたが、メモリー型では逆にその反応性の低下が認められた。NF- $\kappa$ B2不全マウスでは自己免疫病変が観察されることから、NF- $\kappa$ B2の機能不全が自己免疫疾患の発症に関与している可能性がある。

## ボストン大学に3年間留学して

○湯本 浩通

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
歯科保存学分野

Atherosclerotic coronary disease は、アメリカ合衆国においても死因の50%を占め、その約半数は、血栓や心筋梗塞により生じている。本疾患の発症には、多数の因子(喫煙・遺伝的素因・高脂血症・高血圧等)が複雑に絡み合っている事は明らかであるが、Atherosclerotic coronary vascular disease により死に至った患者の3分の1以上は、どの classical risk factor も有さず、罹患原因の説明がつかない。そこで近年、atherosclerotic risk と infectious reagent/inflammatory response との関連が示唆されており、*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 等の病原体がヒトの atheroma から検出されている。近年、Toll-like

receptor (TLR) family と呼ばれる分子が、感染防御機構、特に種々の病原体認識分子として同定され、次いで各 TLR に対する ligand も同定され、ligand と結合した TLR により、MyD88・IRAK 等のシグナル伝達経路を通じて NF- $\kappa$ B の活性化が生じ、炎症性サイトカイン・T 細胞活性化等の免疫機能に関与する遺伝子群の発現が誘導され、最終的に炎症が発症する事が明らかとなっている。Atherosclerosis に関しても lipid-rich atherosclerotic plaque では、macrophage の TLR-4発現が upregulation されており、TLR が感染・炎症と atherosclerosis との間の linker としての役割を担っている可能性も示唆されている。本講演では、細菌感染と心臓・血管疾患との関連、特に歯周病原性細菌である Pg が心臓血管疾患の中の動脈硬化症に及ぼす影響について、mouse model を用いて得られた研究結果について報告し、TLR とそのシグナル伝達経路は Pg 経口感染に対する宿主応答に重要な分子であり、これらの分子を介したシグナル系が Pg に対する宿主炎症反応に重要な役割を演じ、さらには動脈硬化症の発症・促進にも関与する事を示した。

## チューリッヒ大学に3年間留学して

○佐藤 裕

徳島大学医学部・歯学部附属病院歯科

チューリッヒ大学では1994年に LED と CCD カメラを使用した光学式顎運動測定器 JAWS-3D を完成させている。私はチューリッヒ大学留学中に、サンプリングレート、分解能、測定範囲およびシステム拡張性を向上させた新しい光学式顎運動測定器 OPTIS の開発を行った。従来型測定器に使用されていた LED および CCD カメラの改良、フィルタ係数の最適化を行い、データ処理を高速に行う DSP を各カメラに与えて、サンプリングレートおよび分解能の向上を図った。また測定範囲の拡大とシステム拡張性の向上を目的とし、各カメラに TCP/IP のネットワークボードを追加した。TCP/IP を使用することによりカメラや外部入力、画像表示 PC を容易に増設できる。OPTIS ではカメラを増加し、複数の測定可能な空間を連結することにより測定範囲の大幅な向上が可能となった。またインターネットを介した遠隔地医療への使用も期待できる。